

**AUTORADIOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE DNS-SYNTHESE IN DER WANGENSCHLEIMHAUT
UND IM ZUNGENEPITHEL VERSCHIEDEN ALTER RATTEN**

von

Emmy Popp

aus

Schwandorf/Bay.

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548408_0107

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. O. Hornstein

**AUTORADIOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE DNS-SYNTHESE IN DER WANGENSCHLEIMHAUT
UND IM ZUNGENEPITHEL VERSCHIEDEN ALTER RATTEN***

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Emmy Popp

aus

Schwandorf/Bay.

* Mit dankenswerter Unterstützung durch die
Deutsche Forschungsgemeinschaft

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. L. Demling

Referent: Prof. Dr. O.P. Hornstein

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Dezember 1973

Meinem verstorbenen Vater in Dankbarkeit gewidmet

Emmy Popp

I N H A L T

A.	Einleitung und Problemstellung.....	3
B.	Morphologische Studien an der Mundschleimhaut der Ratte	
1.	Anatomie.....	5
2.	Histologie.....	9
3.	Wachstumskinetik.....	12
4.	Physiologie.....	19
C.	Material und Methode	
1.	Tiermaterial.....	25
2.	Durchführung der Versuche.....	26
D.	Ergebnisse	
1.	Verteilung der markierten Basalzellen in der Wangenschleimhaut.....	27
2.	Verteilung der markierten Basalzellen im Zungenepithel.....	28
3.	^3H -Index im stratum basale der Wangen und Zungenschleimhaut verschieden alter Tiere....	29
E.	Diskussion.....	35
F.	Zusammenfassung.....	47
G.	Literatur.....	49
H.	Lebenslauf.....	

E I N L E I T U N G

Die Kenntnis der orthologen Proliferationsvorgänge im Bereich der Mundschleimhaut ist eine der Voraussetzungen dafür, pathophysiologische und pathohistologische Veränderungen in der Mundhöhle beurteilen zu können. Da proliferationskinetische Untersuchungen mit Hilfe von radioaktiv markierten Stoffwechselvorläufern am Menschen nur bedingt möglich sind, müssen die Experimente größtenteils am Tiermaterial durchgeführt werden.

Die Beobachtungen von STÖCKER und Mitarb. (1964; 1970) haben gezeigt, daß in parenchymatösen Organen mit zunehmendem Alter der Versuchstiere die Zellneubildung abnimmt. Vergleichbare Untersuchungen über das Wachstumsverhalten der oralen Schleimhaut scheinen bisher in der Literatur zu fehlen (Lit. siehe OEHLERT, 1969).

Wir überprüften daher im Bereich der Wangenschleimhaut und im dorsalen Zungenepithel der Ratte folgende Fragen:

1. Welchen Einfluß hat das Alter eines Tieres auf die Zellneubildung im stratum basale der Mundschleimhaut?

2. Wie verhält sich die Zellneubildungsrate im stratum basale im Zeitraum der Nahrungsumstellung (Saugen - Hartfutter)?
3. Bestehen altersabhängige Unterschiede in der Zellneubildung zwischen den beiden untersuchten Mundschleimhautarealen (Wange - Zunge)?
4. Beeinflußt die pubertäre hormonelle Umstellung die Zellneubildung in den beiden Bereichen der Mundschleimhaut?

Anatomie der Mundhöhle

Die Mundhöhle, der Anfangsteil des Verdauungstraktes, gliedert sich in das vestibulum oris und das cavum oris proprium. Durch die rima oris erfolgt der Zugang zum vestibulum oris, dessen Begrenzung außen die Lippen und innen die Zähne und die processus alveolares bilden. Seitlich umschließen die Wangen, buccae, das cavum oris. Sie bestehen wie die Lippen aus Haut, Muskulatur, Schleimhaut und zahlreichen glandulae buccales. Zwischen dem musculus buccinator und dem musculus masseter ist das corpus adiposum (Bichatscher Fettpfropf) gelegen, ein besonders beim neugeborenen Menschen stark ausgebildeter Fettpfropf. Das Schleimhautepithel der Wange ist mehrschichtiges, unverhorntes Plattenepithel, dessen zugehörige lamina propria aus dichtem Bindegewebe besteht, welches kurze, unregelmäßige Papillen in das Epithel aufwirft.

Das spatium retromolare stellt beim Menschen die einzige Verbindung des vestibulum oris mit der eigentlichen Mundhöhle, dem cavum oris proprium dar. Die dorsale Abgrenzung dieser Region bilden das palatum molle und die arcus palatini. Durch den isthmus faucium ist das cavum oris proprium mit dem Schlund, und zwar der pars oralis pharyngis verbunden. Vorne und seitlich wird das cavum oris proprium vom arcus dentalis sup. et inf., oben vom palatum durum und unten von der lingua begrenzt.

An der Zunge selbst sind 3 Abschnitte zu unterscheiden: ein vorderer, rings von Schleimhaut umkleideter Teil, apex linguae, ein großer, mittlerer am Mundboden befestigter Abschnitt, corpus linguae, und ein dorsaler vom os hyoideum und der Epiglottis kommender Teil, radix linguae.

Die untere Fläche des Zungenkörpers, facies inf., unterscheidet sich in ihrer Struktur und Gestalt deutlich aufgrund der verschiedenartigen Funktion und Beanspruchung von der Zungenoberfläche, dorsum linguae. Die Schleimhaut der facies inf. ist glatt, dünn, nicht keratinisiert und mit der Muskelfascie durch lockeres, verschiebbares Bindegewebe verbunden. Dagegen ist am dorsum linguae die Schleimhaut durch straffes Bindegewebe mit der Muskelfascie fest und unverschieblich verbunden. Das keratinisierte mehrschichtige Plattenepithel der Zungenschleimhaut ist regional sehr unterschiedlich gestaltet. Die lamina propria wird durch sehr dichtstehende Bindegewebspapillen mit dem Epithel verzapft, welche jedoch nicht mit den Zungenpapillen identisch sind. Es ist für die Bindegewebspapillen der lamina propria des dorsum linguae bezeichnend, daß sie aus massiven Primärpapillen bestehen, aus denen sich feinere, in die Basis der Epithelschicht eingepaßte Sekundärpapillen erheben.

Am Zungenrücken werden zwei Abschnitte unterschieden,

die durch den sulcus terminalis getrennt sind:

1. das corpus linguae mit der apex linguae und den papillae linguales (papillärer Teil);
2. die radix linguae mit den tonsillae linguales (lymphatischer Teil).

Die Papillen des dorsum linguae beim Menschen sind Schleimhautfortsätze unterschiedlicher Gestalt, welche die Oberflächenbeschaffenheit des Zungenkörpers bestimmen. Ihrer Form nach unterscheidet man:

1. die papillae foliatae, blattartige, beim Menschen oft nur noch rudimentär ausgeprägte Schleimhautleisten am Zungenrand;
2. die 8-10 papillae vallatae-Wallpapillen-gruppieren sich um den sulcus terminalis;
3. die papillae fungiformes, die pilzförmigen Papillen liegen besonders an den Zungenrändern zwischen den papillae filiformes verstreut;
4. die papillae filiformes haben im Gegensatz zu den drei anderen Arten von Zungenpapillen, die Geschmacksorgane tragen, eine mechanische Funktion. Diese zahlreichen papillae filiformes liegen dicht gedrängt im ganzen Bereich des papillären Abschnittes der Zunge und verleihen ihr eine samtene Oberfläche. Sie spiegeln

mit ihrer starken Verhornung die Intensität der mechanischen Beanspruchung des dorsum linguae. Durch Quellung und Abschlüfferung des Epithels der papillae filiformes kommt der Zungenbelag zustande (Lit. b. SOBOTTA-BECKER, 1965).

In den Untersuchungen an der Mausezunge unterteilt CAMERON (1966) die Zungenoberfläche in zwei Abschnitte: die vorderen beiden Drittel sind freibeweglich im Gegensatz zum hinteren Drittel, der Zungenwurzel. Von den zahlreichen Zungenpapillen finden sich die papillae filiformes am häufigsten. Sie sind oft in parallelen Reihen über die Zunge angeordnet, ebenso an der Seite und der ventralen Oberfläche der Zungenspitze (Lit. b. CAMERON, 1966).

Histologie

Das cavum oris dient sowohl zur Aufnahme wie auch zur Zerkleinerung der Nahrung. So unterliegt das epitheliale Wechselgewebe der Mundhöhle von Säugetieren im Verlauf des individuellen Lebens mannigfachen Einflüssen und Belastungen, die auch in den unterschiedlichen Epitheldifferenzierungen der einzelnen Mundhöhlenbereiche ihren Ausdruck finden. Bei der Nahrungsaufnahme kommt es zu erheblicher mechanischer Belastung und Reizung des Zungenepithels und der Schleimhaut. Dabei finden bei der Entwicklung vom saugenden zum aktiv fressenden Tier Umstellungsvorgänge statt; durch die Speichelsekretion und die bakterielle Besiedelung (Detritus) der Mundhöhle ergeben sich noch zusätzlich besondere physiologische Verhältnisse in diesem Bereich. Über hormonelle Einflüsse am Epithel der Mundhöhle berichten SCHREUS et al. (1953), SCHÖLDGEN (1955, 1957), BRANDENBURG et al. (1956) sowie WITT (1961) für die Sexualhormone und EVENSEN (1964) für das Adrenalin, das letztlich durch Beeinflussung der epidermalen Chalone die Tagesperiodik im Auftreten von Mitosen und DNS-synthetisierender Zellen hervorrufen soll (BULLOUGH, 1966; Lit. b. OEHLERT, 1969; LAURENCE et HANSEN, 1971, 1972).

Die Mundhöhle ist somit ihrer Funktion entsprechend von einer kräftigen, reichlich mit Gefäßen versorgten Schleimhaut ausgekleidet, die aus einem mehrschichtigen Plattenepithel und einer bindegewebigen lamina propria besteht.

Das Epithel

Das mehrschichtige Plattenepithel ist nur an jenen Arealen keratinisiert, die durch den Kauakt belastet werden. Keratinisiertes und nicht keratinisiertes Epithel unterscheiden sich durch das Vorhandensein oder Fehlen einer Hornschicht. Diese besteht aus toten Zellen, die ihren Kern verloren haben und deren Cytoplasma sich in Keratin oder verhorntes Material umwandelte. Beim verhornten wie auch beim nicht verhornten Epithel bildet das stratum basale eine einzige Schicht hoher, kubischer Zellen, die fest mit der Basalmembran durch kurze Protoplasmafortsätze verankert sind. In der darüberliegenden Schicht, dem stratum spinosum, sind die Zellen größer, unregelmäßig polyedrisch geformt.

Von den basalen Zellagen der sog. Indifferenzzone des stratum basale und stratum spinosum erfolgt ein unaufhörlicher Abstrom von Epithelzellen zur Oberfläche. Auf ihrem Weg zum stratum corneum beginnen die Zellen

im stratum granulosum mit der Keratinsynthese, ihrer Verhornung. Die keratinisierte Zellschicht zeichnet sich unter anderem durch ihre azidophile Natur und besonders durch das Fehlen ihrer nuclei aus.

Ein stratum lucidum, besonders deutlich an der Fingerbeere erkennbar, tritt in der Regel in der oralen Schleimhaut nicht auf.

Proliferationskinetische Untersuchungen
an der oralen Schleimhaut
(Literaturübersicht)

Experimentelle Zelluntersuchungen mit Hilfe von radioaktiv markiertem Thymidin - besonders in der Form der Methyl³H-Markierung - gaben Aufschluß über den genauen Verlauf des Zellzyklus einer proliferierenden Zelle. So wurden folgende Abschnitte eines Zellzyklus ermittelt (Lit. SCHULTZE, 1968):

G₁-Phase = postmitotisch-präsynthetische Phase
(= Ruhephase, in der die Zelle ihre
zellspezifischen Funktionen erfüllt)

S -Phase = DNS-Synthesephase (DNS-Verdoppelungsphase)

G₂-Phase = postsynthetisch-prämitotische Phase

M -Phase = Mitose

Als Generationszeit einer Zelle bezeichnet man die Summe dieser einzelnen Abschnitte.

In einem proliferierenden System existieren grundsätzlich immer zwei Zellreihen: proliferierende Zellen und nicht-proliferierende Zellen. Der Anteil der proliferierenden Zellen wird als die Wachstumsfraktion ("growth-fraction") bezeichnet; die Zellen einer Zellpopulation befinden sich in der S-, G₂-, M- und G₁-Phase.

Dieser growth-fraction steht die Fraktion der nicht-proliferierenden Zellen gegenüber. Zwischen diesen beiden Kompartimenten besteht ein altersunterschiedliches Verhältnis.

Nach dem proliferationskinetischen Verhalten lassen sich die Zellpopulationen in drei Kategorien einteilen (s. RAJEWSKY, 1960):

1. Zellpopulationen, bei denen die Zellneubildungsrate größer ist, als die Rate des Zellverlustes; dabei erhöht sich die Gesamtzahl der Zellen; (so werden z.B. Zellverluste bei Verletzungen der Haut durch gesteigerte Zellneubildung ausgeglichen); die durch Hyperplasiogene oder Karzinogene ausgelöste Hyperplasie kommt durch eine vermehrte Zellneubildung bei unveränderter Zellabwanderung zustande (DÖRMER et al., 1964).
2. Zellpopulationen, bei denen die Rate der neugebildeten Zellen ebenso groß ist wie der Zellverlust, d.h. die Gesamtzahl der Zellen bleibt konstant besonders im erwachsenen Organismus.
3. Zellpopulationen, bei denen die Neubildungsrate geringer als der Zellverlust ist (z.B. Verminderung der Gesamtzahl nach Einwirken der Röntgenstrahlen).

Das mehrschichtige Plattenepithel der Mundschleimhaut ist einer ständigen Erneuerung unterworfen und zählt somit zu den sog. Wechselgeweben, deren Kriterium ein ständiger Zellverlust mit parallel laufender Zellneubildung ist. Erste Untersuchungen über Regenerationsvorgänge in der Zungenschleimhaut erfolgten von LEBLOND, MESSIER und KOPRIWA (1959), MESSIER und LEBLOND (1960) und OEHLERT (1961). Eine laufende Regeneration des Epithels der Mundhöhle erfolgt durch mitotische Teilung in der basalen Zellschicht, die als alleinige Indifferenzzone (OEHLERT und BÜCHNER, 1961); (OEHLERT, 1966) und damit als Zellneubildungsstätte gilt, da nur im stratum basale die Zellen zur DNS-Synthese, also zur Zellteilung befähigt sind. Gleichzeitig werden die abgeflachten, oberflächlichen Zellen des Epithels mit ihren pyknotischen Kernen in die Mundhöhle abgeschilfert und dem Speichel beigemischt.

Zur DNS-Synthese sind einzig solche Zellen befähigt, die mit ihren füschenartigen Fortsätzen in der Basalmembran verankert sind. Weiterhin fand OEHLERT et al. (1966) in seinen Untersuchungen an der Schweinehaut, daß die Lokalisation der Mitosen auf dieser Verzahnung mit der Basalmembran beruht. Aufgrund dieser Feststellung läßt sich grundsätzlich zwischen zwei verschiedenen Zellpopulationen unterscheiden: einer rein

intermitotischen im stratum basale und einer postmitotischen Zellpopulation, im stratum spinosum vorkommend. Auch während des Mitosevorganges bleibt diese Verankerung der Zelle mit der Basalmembran und die Desmosomenbrücke zu den Nachbarzellen erhalten. In der Umgebung von Mitosen fand OEHLERT et al. (1966) oft eine Deformierung und Kompression der benachbarten Basalzellen, deren Kern zur nächsthöhergelegenen Zellschicht verschoben wird. Die füßchenartigen Cytoplasmaausläufer mit der Basalmembran bleiben dabei aber erhalten.

OEHLERTs Beobachtungen der einzelnen Mitosestadien in den Basalzellen ergaben, daß sich etwa 30 % aller erkennbaren Mitosen in der Anaphase befanden. In über 50 % der Anaphasen steht die Teilungsachse senkrecht zur Epitheloberfläche, also senkrecht auf der Basalmembran. Nur wenige Anaphasen lassen eine horizontale Teilungsachse erkennen.

Im weiteren Verlauf der Mitose während der späten Anaphase und der Telophase erfolgt dann eine Verschiebung der neu entstehenden Tochterzelle zwischen stratum basale und stratum spinosum. Es liegt also nahe anzunehmen, daß bereits während des Mitosevorganges durch die Richtung der Karyogenese das Schicksal

der beiden Tochterzellen entschieden wird. Aus intermitotischen werden irreversibel postmitotische Zellen, die auf ihrer Wanderung an die Oberfläche einen Differenzierungsprozeß durchlaufen.

Faktoren, die diesen Prozeß auslösen, sind noch unbekannt. Möglicherweise kann schon die Verschiebung während der Mitose aus der basalen Zellschicht in die nächsthöhergelegene Lage eine Änderung der Umweltbedingung auslösen und zu der Differenzierung führen (OEHLERT et al., 1966).

Die mittlere Lebensdauer der intermitotischen Zellen des stratum basale entspricht der Zeit, die zwischen zwei aufeinanderfolgenden Mitosen einer Basalzelle liegt. Die mittlere Lebensdauer der irreversibel postmitotischen Zellen gibt die Zeit an, welche die Zellen für die Migration aus der Indifferenzzone bis in das stratum corneum benötigen; dabei ist das Verhältnis der Lebensdauer beider Zellarten zueinander im steady state konstant. Dieser zeitliche Ablauf der Zellteilung und der Zellmigration läßt sich durch Markierungsversuche mit radioaktiv markiertem Thymidin bis in das stratum granulosum verfolgen, da hier durch Kernverlust gleichzeitig auch die Thymidinmarkierung verlorengeht. Durch wiederholte Injektion von ^3H -Thymidin über einen längeren Zeitraum konnte nachgewiesen werden, daß im Zungen-

epithel der Maus sowie im Oesophagus der Ratte in der Basalschicht praktisch 100 % aller Zellen innerhalb weniger Tage markiert waren, d.h., daß alle Basalzellen innerhalb weniger Tage mindestens eine DNS-Synthese durchlaufen haben und somit als intermitotische Zellen anzusehen sind und, daß das stratum basale aus einer homogenen Zellpopulation besteht (Lit. OEHLERT, 1966).

OEHLERT und BÜCHNER (1961) bestimmten die mittlere Lebensdauer der Basalzellen im Mundhöhlenepithel der Maus mit 1 bis 3,5 Tagen, wobei die mittlere Lebensdauer der Basalzellen in den keratinisierten wie auch nicht keratinisierten Plattenepithelien unterschiedlicher Lokalisation eines Tieres verschieden sein kann. Die Wanderungszeit der im stratum basale gebildeten Epithelzellen bis in das stratum granulosum beträgt im mehrschichtigen Plattenepithel der Mäusezunge etwa 4 Tage. Die gleichen Zeiten wurden auch für das mehrschichtige Zungenepithel des Hamsters und der Ratte gemessen (Lit. b. OEHLERT, 1966).

Mit Hilfe der autoradiographischen Technik untersuchte KIRSCHNER (1968) die Proliferation der Mundschleimhaut und der Gingiva der Maus; er kam dabei zu folgenden Ergebnissen:

Die Zellneubildung bzw. DNS-Synthese in der oralen Schleimhaut der Maus erfolgt rhythmisch, in den Nachmittagsstunden findet generell die geringste Zellneubildung statt, während in der Nachtzeit sich die Anzahl DNS-synthetisierender Zellen um ein Vielfaches erhöht. Die zwei Neubildungsmaxima um 20 Uhr und 4 Uhr verändern sich durch "Jahreszeit" und "Futterwechsel". Auch Zusammenhänge zwischen Lokomotion, Nahrungsaufnahme, Schleimhautreiz und Zellproliferation wurden erkannt. Darüberhinaus fiel auf, daß die Zellneubildungsraten in den einzelnen Arealen der Mundschleimhaut differieren.

Physiologie der Mundhöhle

a) Die Speichelproduktion

Die Verdauung der Nahrung wird durch die Tätigkeit der Lippen, der Zunge und der Kaumuskulatur eingeleitet. Durch die Zähne wird die feste Nahrung verrieben, von der Zunge- und der Wangenmuskulatur geknetet und zu einem Bissen (Bolus) geformt. Während des Kauaktes mischt sich der Nahrung der erste der Verdauungssäfte, der Speichel bei. Er hat eine mechanische und chemische Aufgabe: 1. durch die Erweichung der Nahrungspartikel zu einem gleitfähigen Speisebrei bietet dieser für die chemische Verdauung gute Angriffsmöglichkeit; 2. bewirkt der Speichel durch seine Fermente einen Abbau der Stärke zu löslichen Zuckern.

Die stärkste Bildung des Speichels findet während der Nahrungsaufnahme und beim Kauen statt, in der Zwischenzeit erfolgt eine weit geringere Speichelproduktion, während des Schlafes ruht sie fast völlig (Lit. s. KEIDEL et al., 1970).

Der Speichel wird von den drei großen Drüsenpaaren (glandula parotis, sublingualis und submandibularis) sowie aus den kleinen Speicheldrüsen der Mundhöhle, insbesondere der Wangenschleimhaut gebildet. Die chemische Zusammensetzung der Sekrete aus den einzelnen Drüsen ist unterschiedlich, ebenso auch die Morphologie der sie erzeugenden Drüsen. Man unterscheidet anatomisch die rein "seröse" Parotis von der sublingualis und der submandibularis, die ein "gemischtes", d.h. auch stärker schleimhaltiges (seröses-muköses) Sekret liefern; die mukösen Anteile bewirken insbesondere die Gleitfähigkeit des

Bissens. Dabei ist die Menge und die Beschaffenheit des abgesonderten Speichels weitgehend von der Art der aufgenommenen Nahrung abhängig.

Der Mensch produziert durchschnittlich täglich ca. 1 - 1,5 l Speichel. Der Reizspeichel kann sich um das 5 - 6fache erhöhen, das ist mehr als irgend ein anderes Drüsensystem im menschlichen Körper abzugeben vermag (Lit. s. KEIDEL et al., 1970).

Alle Speicheldrüsen sind sympathisch und parasympathisch innerviert. Die Speichelabsonderung erfolgt unter Einfluß nervaler Impulse:

1. sensorisch-reflektorisch, durch mechanische oder chemische Reizung der Mundschleimhaut und durch Geruchsreize
2. assoziiert, bei Innervation der Kaumuskulatur
3. psychisch, bei der Vorstellung oder beim bloßen Anblick einer Speise.

b) Speichelzusammensetzung:

Zu über 99 % besteht der Speichel aus Wasser, von den restlichen 0,3 - 0,7 % entfällt der größere Teil auf (= Trockensubstanz) die organischen, der kleinere auf die anorganischen Bestandteile.

Organische Bestandteile

Aminosäuren: fast alle natürlichen

Proteine: Albumine, Globuline

Mucoproteid: Mucin

Harnstoff: Harnsäure, Kreatinin

Kohlenhydrate: meist in gebundener Form (Mucin)

Lipide: Cholesterin

Speichelfermente: Amylase,
Lipase ...
Fibrolytische Fermente

Vitamine: Vitamin B, C und K

Hormone: Oestrogene, Pregnandiol
Gonadotropes Hormon

Zelluläre Elemente: Leukozyten
("Speichelskörperchen")
Bakterien und
abgeschilferte Epithelzellen

Anorganische Bestandteile

Kationen: K^+ , Na^+ , NH_4^+ ,
 Ca^{++} , Mg^{++} , Cu^{++}

Anionen: Phosphate, Sulfate
Chlorid, Rhodanid,
Bikarbonat

Spuren von: Br^- , J^- , F^-

Dazu kommen noch Speisereste verschiedener Zusammensetzung und Konsistenz (Lit. b. BERGER und HUMMEL, 1964).

c) Die Mundflora

Es gibt kaum eine Keimart, die - soweit sie überhaupt bei Menschen vorkommt - nicht auch gelegentlich einmal in der Mundhöhle angetroffen werden kann. Sie ist diejenige Körperhöhle, die die vielfältigste Mischflora von Bakterien, Viren, Protozoen und Pilzen beherbergt. Man unterscheidet zwei Gruppen von Mikroorganismen:

1. Die Standortflora (resident flora), d.h. diejenige Besiedelung des cavum oris, die mehr oder weniger regelmäßig und dauernd in jeder gesunden Mundhöhle gefunden wird. Die ersten Anaerobier dieser Gruppe trifft man gelegentlich schon am ersten postnatalen Lebenstag; sie gehören zu *Veillonella alcalescens*. *Fusobakterien* kommen nach einigen Wochen hinzu. Vor dem Durchbruch der *dentes decidui* findet man andere anaerobe Kokken und das *Corynebacterium acnes* (s. Lit. b. BERGER und HUMMEL, 1964). Nach dem Zahndurchbruch treten meist erst *Selenomonas sputigena*, *Vibrionen*, *Spirochäten*, *Leptotrichia* (*L. buccalis*) und *Actinomyces* hinzu. Erst nach der Dentition der *dentes permanentes* finden sich die beiden oralen Protozoen *Entamoeba gingivalis* und *Trichomonas tenax*.

Unter den Aerobiern stellen die Streptokokken das Hauptkontingent (z.B. *Streptococcus salivarius*). Ihnen folgen an Zahl die Neisserien (z.B. *N. sicca*, *N. perflava*). In einer geringen Menge finden sich auch grampositive Haufenkokken, die überwiegend zur Gattung *Micrococcus*, zum kleineren Teil zu der Gattung *Staphylococcus* gehören. Apathogene *Corynebakterien* und *Lactobacillus* sind in jeder gesunden Mundflora zahlreich vertreten. Als letzte Gattungen aerober oraler Parasiten sind *Nocardia*- und *Haemophilus*-Arten angeführt.

Zu den fakultativen Elementen der Mundflora gehören auch zahlreiche Pilzarten (*Candida albicans*, besonders zahlreich anzutreffen post partum, durch die mütterliche Vagina bedingt).

Die Zusammensetzung der Mundflora scheint in den folgenden Lebensjahrzehnten relativ konstant zu bleiben; nur *Candida albicans* und *Lactobacillen* häufen sich im 20. und 25. Lebensjahr. Auch erhöht sich die Zahl der Protozoenträger für *Trichomonas tenax* im 4. Jahrzehnt und um das 5. Lebensjahrzehnt die Zahl für *Entamoeba gingivalis*. Die Staphylokokkenträgerquote nimmt mit zunehmendem Alter ab. Umfassende Veränderungen der Mundflora treten erst wieder beim Zahnausfall, im Senium oder auch schon früher, ein (Lit. s. b. BERGER und HUMMEL, 1964).

2. Die Durchgangsf flora (transient flora), deren verschiedene Arten nur vorübergehend nachgewiesen werden können (pathogene und harmlose Keimarten, z.B. *Fusobakterien*, die pyogene und nekrotisierende Fähigkeiten haben), s. Lit. BERGER und HUMMEL, 1964.

Die typische Zusammensetzung der Mundflora scheint darauf zu beruhen, daß sich im Rahmen einer Selektion solche Bakterienarten in der Mundhöhle festsetzen, die dem Menschen bei normaler Immunitätslage nicht zu schaden vermögen, und die in der Lage sind, die stärkere Vermehrung pathogener Keime weitgehend zu verhindern. Aufgabe der Mundflora liegt somit auf physiologischem, besonders aber auf immunbiologischem Gebiet (BERGER, 1955).

d) Der Kauprozeß

Je nach der Organisation der Tiere und damit der Nahrungsaufnahme ist das Kauen von verschiedener Bedeutung. Die Carnivoren schlucken ihre Nahrung nach wenigen Kieferschlägen, während die Herbivoren ihre Nahrung lange und sorgfältig zu einem gleitfähigen Brei zerkleinern. Die Omnivoren, zu denen auch der Mensch zählt, zeichnen sich ebenfalls durch sorgfältiges Kauen aus. Die Kaudauer ist von der aufgenommenen Nahrung abhängig (Mensch ca. 1/2 Min.). Bei trockener Nahrung ist langes Kauen und Vermengung mit einer großen Speichelmenge die Voraussetzung zur Bildung eines schluckfähigen Bissens (Lit. s. KEIDEL et al., 1970).

e) Der Schluckakt

Der Schluckvorgang ist ein zentralnervös koordinierter komplexreflektorischer Vorgang, der aus mehreren räumlich und zeitlich differenzierten Phasen besteht. Die Abstimmung der Kontraktion von Zunge, Gaumensegel, Epiglottis und Pharynx erfolgt so, daß ein kranio-kaudal und zugleich dorsal verlaufender Schacht entsteht, der dem Bissen oder der Flüssigkeit nur einen Weg läßt. Die Zunge schiebt den Bolus in den Pharynx, von dessen Hinterwand die Schluckreflexkette ausgelöst wird (Lit. s. RÜDIGER et al., 1969).

Material und Methode

Die Untersuchungen zu unserer Fragestellung wurden an 24 männlichen, weißen Wistarratten einer Zucht durchgeführt. Zum Tötungszeitpunkt betrug das Alter der Tiere 0 (= 1 und 2 Stunden), 5, 13, 18, 21, 24, 27, 29, 40, 50, 60 und 120 Tage; jede Altersstufe wurde mit einem Geschwisterpaar besetzt. Bis zum 30. Lebensstag verblieben die Tiere im Käfig des Muttertieres, wurden danach abgesetzt und zusammen mit den männlichen Tieren des gleichen Wurfes aufgezogen. Die Ratten wurden unter möglichst gleichbleibenden Bedingungen gehalten. Sie unterlagen dabei einer konstanten Raumtemperatur von 21 °C sowie einem zwölfstündigen künstlichen Tag-Nacht-Rhythmus und erhielten Altromin^R-Mischfutter und Wasser ad libitum.

Am Versuchstag selbst wurde den Ratten eine einmalige Injektion von ³H-Thymidin (SCHWARZ Bio. Research, New York, spez. Akt. 6,0 C/mMol) intraperitöneal in der Zeite zwischen 9 und 11 Uhr vormittags appliziert, dabei erhielten die Tiere 2,5 µC/g Körpergewicht und die beiden 120 Tage alten Tiere 500 µC. Nach der Tötung durch Dekapitation im Ätherrausch wurden die Organe entnommen, in Thymidin-Formalin fixiert und in der üblichen Form in Paraffin eingebettet. Von der Wangen-

schleimhaut und der Zungenschleimhaut wurden 3 dicke Schnitte angefertigt, wobei die Wangenschleimhaut horizontal, die Zunge frontal hinter der apex linguae durchschnitten wurde. Die Autoradiogramme wurden mit dem Stripping-Film AR 10 (Kodak) und einer Expositionszeit von 10 Tagen hergestellt. Das Nachfärben der Schnitte erfolgte mit Hämatoxylin-Eosin. Färbedauer: 3 Std. Hämatoxylin, 6 Std. Wässerung zum Bläuen, 5 Min. Eosin, Eindecken in Glyzerin-gelatine.

Maßgebend für die Auswertung der Autoradiogramme war die Bestimmung der Prozentsatzes markierter Zellkerne in der basalen Zellschicht der Wangenschleimhaut und des Epithels des dorsum linguae. Ausgezählt wurden vom Zungenepithel je 5 000 Zellen, von der buccalen Schleimhaut je Tier 5 000 - 10 000 Zellen, wobei die Mittelwerte des ^3H -Index aus den beiden Tieren jeder Altersstufe errechnet wurden.

Ergebnisse

Betrachtung der Wangenschleimhaut

Bei mikroskopischer Betrachtung ist der weitgehend gleiche Aufbau der breiten lamina mucosa der buccalen Schleimhaut in allen untersuchten Altersstufen deutlich zu erkennen. Unterschiede bestehen in der Schichtdicke der einzelnen Zellager und in der Zelldichte. Deutlich grenzt sich das stratum basale mit der Basalmembran von der lamina (= tunica) propria ab. U-förmig ragen die breiten, plumpen Retezapfen in die lamina propria hinein, wodurch das Band des basalen Zellagers einen mäander- bzw. girlandenförmigen Verlauf nimmt. Im Vergleich zu den darüberliegenden Zellschichten stehen die Zellkerne im stratum basale relativ dicht, sind kleiner und dunkler. Im apikalen Bereich der Retezapfen sind die Kerne der Basalzellen oval und scharf abgegrenzt. Mit ihrer Längsachse stehen sie senkrecht auf der Basalmembran. Im basalen Bogen der Retezapfen sind die Zellkerne rund, blasiger, heller, die Kernmembran weniger deutlich.

Die DNS-synthetisierenden ^3H -Thymidin-markierten Zellkerne finden sich vorwiegend im stratum basale; sporadisch sind in der unteren Zellschicht des stratum spinosum einzelne markierte Zellen zu sehen. Aufgrund

der Schnittführung und der gewählten Schnittdicke von 3μ kann nicht entschieden werden, ob diese Zellen noch Kontakt zur Basalmembran haben. Im Verlauf der basalen Zellschicht sind die markierten Zellen unregelmäßig verteilt. Auffallend ist, daß die sich in der DNS-Synthese befindenden markierten Basalzellen zur Gruppenbildung neigen. Dabei hat es den Anschein, als ob die markierten Zellkerne im seitlichen Bereich und im apikalen Bereich der Retezapfen gehäuft auftreten.

Betrachtung des dorsalen Zungenepithels

Schon bei der neugeborenen Ratte ist die bizarre Form der papillae filiformes ausgeprägt, die mit zunehmendem Alter des Tieres deutlicher wird. Das Bindegewebe der lamina propria stülpt sich mit seinen Papillen gegen das mehrschichtige, verhornte Plattenepithel. Dadurch wird eine innige Verzapfung zwischen lamina mucosa und lamina propria erreicht. Durch die bindegeweblichen Primärpapillen mit ihren zahlreichen Sekundärpapillen verläuft bei der Rattenzunge das basale, epitheliale Band wesentlich unregelmäßiger als in der Wangenschleimhaut. Die basale Zellreihe formiert sich aus zylindrischen, mit der Längsachse lotrecht zur Unterlage gestellten Zellen.

Auch im Zungenepithel, ähnlich wie in der buccalen Schleimhaut, treten die markierten Zellen vorwiegend in Gruppen im apikalen Bereich der Retezapfen auf; sie finden sich fast ausschließlich nur im stratum basale.

Die Abhängigkeit des ^3H -Index (= Prozentsatz markierter Zellkerne in der basalen Zellschicht der Wangenschleimhaut und des dorsalen vorderen Zungenbereiches) vom Alter der Versuchstiere ist in Abb. 1 und 2 dargestellt.

Im Bereich der Wangenschleimhaut ist der ^3H -Index bei den neugeborenen Ratten hoch (34,37 %) und fällt in den ersten Lebenstagen ab. Nach dem 5. postnatalen Tag steigt der Wert wieder an und erreicht am 13. Tag ein gleichbleibendes Niveau. Zwischen dem 21. und 27. Tag kommt es zu einer vorübergehenden Vermehrung der Zahl markierter Zellkerne. Ein zweiter Gipfel des ^3H -Index findet sich um den 50. Lebenstag.

Auffallend ist, daß bei gleichartiger autoradiographischer Aufarbeitung die Zellkerne der neugeborenen Tiere stärker markiert sind als die der älteren Tiere. Eine Beobachtung, die auch für die Tiere gilt, die älter als 13 Tage alt sind. Im Gegensatz dazu sind bei den 5 Tage alten Tieren die Zellkerne nur sehr schwach markiert.

Der ^3H -Index im stratum basale des Zungenepithels verhält sich in den einzelnen Altersstufen fast genauso wie in der Wangenschleimhaut. Bei den neugeborenen Tieren findet sich ein relativ hoher Wert, er sinkt in den ersten postnatalen Tagen stark ab, und steigt zwischen dem 5. und 13. Lebenstag wieder an, um ein relativ gleichbleibendes Niveau zu erreichen; um den 17. und nochmals um den 50. Lebenstag kommt es zu einem kurzfristigen Anstieg des ^3H -Index.

Tabelle 1 Wangenschleimhautepithel der Ratte

Alter der Ratte	Gewicht	gezählte Basalzellen/ markierte Basalzellen	^3H -Index der Basalzellen	Mittelwert
0 d	6,2 g	5 000 / 1 921	38,42	34,37
0 d	6,4 g	5 000 / 1 516	30,32	
5 d	6,2 g	5 000 / 242	4,84	4,23
5 d	5,7 g	5 000 / 151	3,62	
13 d	33,6 g	7 010 / 1 026	14,64	16,3
13 d	32,5 g	5 604 / 1 009	18,0	
18 d	35,2 g	5 000 / 864	17,28	18,10
18 d	41 g	5 000 / 946	18,92	
21 d	43 g	5 000 / 1 162	23,24	26,16
21 d	55 g	5 000 / 1 454	29,08	
24 d	67 g	5 000 / 1 609	32,18	30,06
24 d	60 g	5 000 / 1 397	27,94	
27 d	80 g	5 000 / 1 140	22,80	23,30
27 d	60 g	5 000 / 1 190	23,80	
29 d	100 g	5 000 / 1 139	22,78	19,03
29 d	110 g	5 000 / 764	15,28	
40 d	180 g	5 000 / 1 065	21,30	17,47
40 d	190 g	5 335 / 728	13,64	
50 d	180 g	5 000 / 2 179	43,58	35,95
50 d	165 g	5 000 / 1 416	28,32	
60 d	280 g	5 145 / 1 233	23,3	23,52
60 d	250 g	5 000 / 1 187	23,74	
4 Mon	300 g	5 000 / 917	18,34	17,9
4 Mon	310 g	5 000 / 814	16,28	
6 Mon	340 g	5 000 / 948	18,96	

λ_1 Index

λ_1 -Index der Basalzellen in
Epithel der Wangenschleimhaut
als Altersfunktion von der
Geburt bis zum erwachsenen
Alter

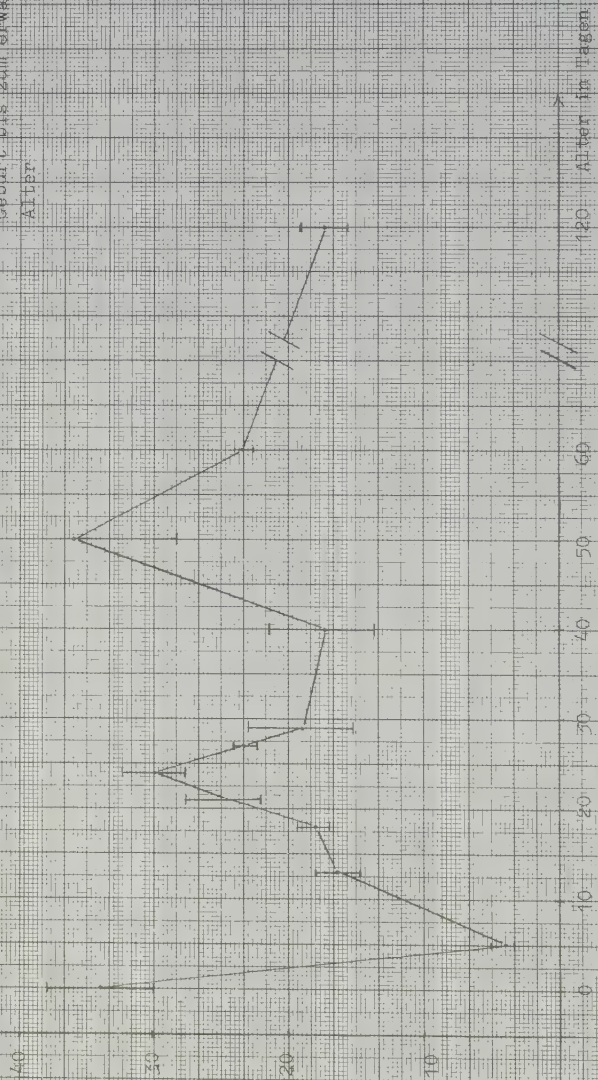
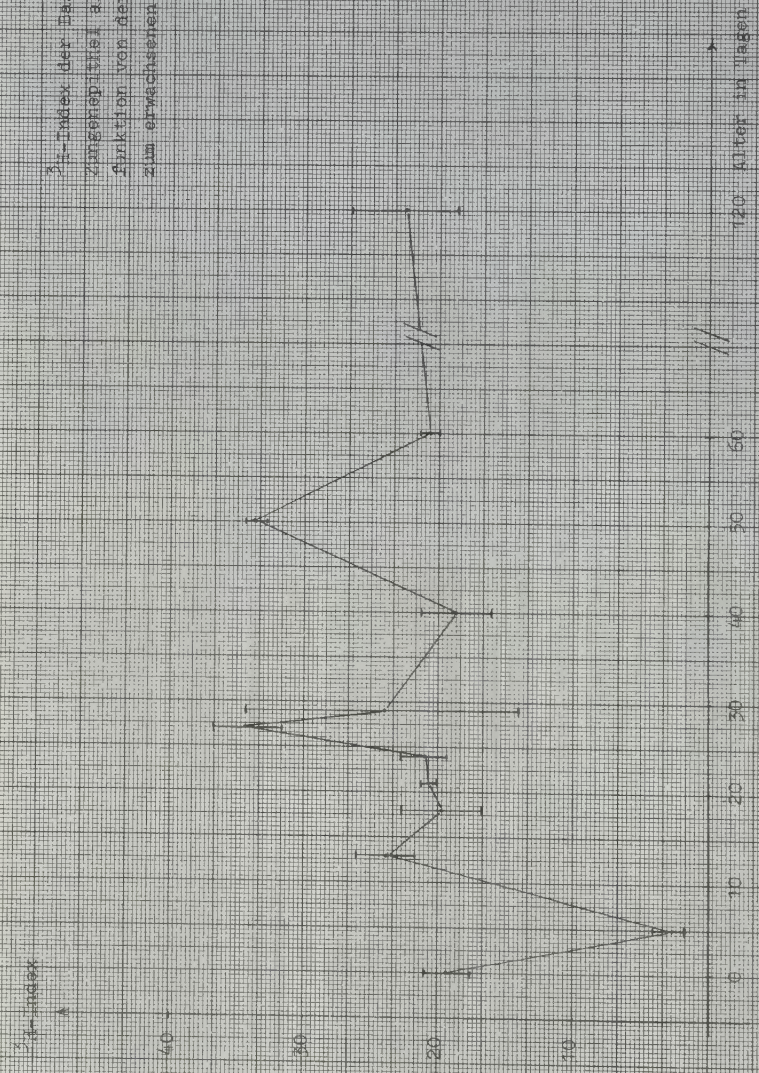


Tabelle 2

Zungenepithel der Ratte

Alter der Ratte	Gewicht	gezählte Basalzellen/ markierte Basalzellen	³ H-Index der Basalzellen	Mittelwert
0 d	6,2 g	5 000 / 1 037	20,74	19,20
0 d	6,4 g	5 000 / 883	17,66	
5 d	6,2 g	10 000 / 370	3,7	2,8
5 d	5,7 g	10 000 / 192	1,92	
13 d	33,6 g	9 050 / 1 980	21,88	23,81
13 d	32,5 g	10 113 / 2 603	25,74	
18 d	35,2 g	10 000 / 1 684	16,84	19,73
18 d	41 g	10 000 / 2 277	22,61	
21 d	43 g	10 000 / 2 071	20,71	20,52
21 d	55 g	10 329 / 2 100	20,33	
24 d	67 g	10 069 / 2 277	22,61	20,99
24 d	60 g	10 467 / 2 028	19,37	
27 d	80 g	5 000 / 1 817	36,24	34,01
27 d	60 g	10 025 / 3 179	31,79	
29 d	100 g	10 900 / 3 704	33,98	23,92
29 d	110 g	10 000 / 1 385	13,85	
40 d	180 g	10 150 / 1 554	15,31	18,51
40 d	190 g	10 000 / 1 385	21,48	
50 d	180 g	10 000 / 3 392	33,92	33,67
50 d	165 g	10 209 / 3 434	33,63	
60 d	280 g	10 167 / 2 092	20,57	20,75
60 d	250 g	10 000 / 2 093	20,93	
4 Mon	300 g	10 000 / 2 667	26,67	22,5
4 Mon	310 g	5 000 / 907	18,14	
6 Mon	340 g	10 024 / 2 289	22,83	

3. Index der Tazazellen im
Zingepithel als Alters-
funktion von der Geburt bis
zum erwachsenen Alter



Diskussion

Die Anwendung radioaktiv markierter Vorläufer des Protein- und Nucleinsäurestoffwechsels in Verbindung mit der autoradiographischen Technik gibt Aufschluß über die proliferierende Aktivität einer Zellpopulation. Durch Bestimmung des ^3H -Thymidin-Index ist es möglich, den Prozentsatz der Zellen in der untersuchten Population zu ermitteln, der während der radioaktiven Verfügbarkeitszeit des Thymidins nucleäre DNS aufbaut. Unter Verwendung radioaktiv markierten Thymidins konnte im autoradiographischen Versuch die Größe der Proliferation im stratum basale der buccalen Schleimhaut und des vorderen, dorsalen Zungenepithels untersucht werden. Die Versuchsbedingung setzt einen Zellbildungsmechanismus voraus, der ein kontinuierliches festes Verhältnis zwischen der Zahl der abgestoßenen und der neuentstehenden Zellen garantiert. Die Regulation der Größe der Zellneubildung im stratum basale erfolgt über einen innergeweblichen feed-back-Mechanismus zwischen Zellen des stratum spinosum und den zur DNS-Synthese befähigten Zellen des stratum basale.

In den Untersuchungen erhielten 24 männliche Wistar-ratten verschiedener Altersstufen zwischen 9 und 11 Uhr vormittags des Versuchstages je $2,5\mu\text{C } ^3\text{H-Thymidin/g}$ Körpergewicht (spez. Akt. $6,0 \text{ C/mMol}$) i.p. appliziert und wurden genau 60 Min. nach der Injektion im Äther-rausch dekapitiert. Um die Einflüsse des weiblichen hormonalen Zyklus auf das Wachstumsverhalten des Epithels zu vermeiden, wurden nur männliche Versuchstiere ausgewählt.

Die Versuche wurden immer im gleichen Zeitraum - also vormittags - ausgeführt, um tagesperiodische Schwankungen in der Proliferation zu vermeiden (PILGRIM et al., 1963; KIRSCHNER, 1968; TVEMYR, 1971). Die Proben wurden von der Wangenschleimhaut und der Zungenspitze entnommen, in Thymidin-Formalin fixiert und in der üblichen Form in Paraffin eingebettet. Die Herstellung der Autoradiogramme erfolgte von 3μ dicken Schnitten, wobei die Schnittebene in der Wangenschleimhaut horizontal, in der Zunge frontal hinter dem apex linguae gewählt wurde. Da nach den Untersuchungen von CAMERON (1966) an Mäusen im vorderen, dorsalen Zungenbereich der ^3H -Index am größten ist, wurde dieses Zungenareal auch im eigenen Versuch verwendet.

Dem histoarchitektonischen Bau der Reteleisten entsprechend, fanden wir folgende Verteilung der markierten

Zellen im stratum basale: im Schleimhautepithel der Wange waren die markierten Kerne in der basalen Zellschicht unregelmäßig verteilt, sie kamen im apikalen Bereich der epithelialen Retezapfen und an den seitlichen Anteilen der Retezapfen gehäuft vor. Neben dieser, an den epithelialen Aufbau gebundenen Verteilung der DNS-synthetisierenden Zellen des stratum basale fällt auf, daß die markierten Zellen bei Betrachtung der Basalschicht zur Gruppenbildung neigen.

Vergleichbare Beobachtungen ergeben sich bei Untersuchungen der dorsalen Zungenschleimhaut nahe der Apex. Auch hier finden wir die im stratum basale verteilten Zellen gehäuft im apikalen Bereich der Retezapfen und an deren seitlichen Anteilen; ebenfalls ist die Tendenz zur Gruppenbildung zu erkennen.

Anhand der autoradiographischen Daten fiel der hohe ^3H -Index in beiden untersuchten Epithelbereichen auf.

An der buccalen Schleimhaut der erwachsenen Ratte fanden wir einen mittleren Wert von 17,9 %, im Zungenepithel einen Wert von 22,5 %. Diese Ergebnisse liegen weit höher als die Werte anderer untersuchter Gewebe von erwachsenen Ratten. So fanden sich in anderen Geweben derselben Versuchstiere weitaus geringere Werte: Epidermis vom Rücken ca. 4,5 %, Samenblasenepithel 0,43 %, Hauptzellen des Nebenhodenepithels 0,08 bis 0,38 % und Leberparenchymzellen 0,12 % (SCHMID, pers. Mitteilung).

Diese Ergebnisse lassen sich gut mit den Resultaten anderer Autoren vergleichen. Aus der Arbeit von KIRSCHNER (1968) wird ersichtlich, daß der Markierungsindex am dorsum linguae der erwachsenen Maus höher liegt als in der buccalen Schleimhaut. WEGENER et al. (1964) bestimmten den ^3H -Index im Zungenepithel fetaler Ratten mit 22 % und CAMERON (1966) am Zungenrücken, nahe der Apex bei der erwachsenen Maus mit 22 %.

Aus Abb. 1 und 2 ist zu ersehen, daß die ^3H -Indices in den verschiedenen Altersstufen im Epithel der buccalen Schleimhaut und der dorsalen Zungenschleimhaut weitgehend parallel verlaufen. In beiden Mundschleimarealen ist der ^3H -Index unmittelbar nach der Geburt sehr hoch und fällt am 5. Lebenstag stark ab (4,23 bzw. 2,81). Danach erfolgt in beiden Bereichen ein leichter Anstieg des ^3H -Index, der mehr oder weniger vom 13. postnatalen Tag über den weiteren Untersuchungszeitraum ein weitgehend konstantes Niveau erreicht. Dieses Niveau wird im Laufe der folgenden Altersstufen in beiden Epithelbereichen durch zwei relative Maxima gebrochen. Zwischen dem 21. und 27. Lebenstag wird das erste relative Maximum des ^3H -Index in der buccalen Schleimhaut erreicht, im Zungenepithel am 27. postnatalen Tag. Wie man aus der Kurve ersieht, fällt der

^3H -Index vom 29. bis 40. Tag auf das alte Niveau zurück, um am 50. Lebenstag ein erneutes Maximum einzunehmen. Schließlich fällt der ^3H -Index wieder ab und bewegt sich bei den 60 Tage alten und erwachsenen Ratten auf der Höhe der 13 bis 18 und der 29 bis 40 Tage alten Tiere.

Wie spätere Untersuchungen von SCHMID et al. am gleichen Tierkollektiv ergeben haben, ist während der postnatalen Phase am 3. Lebenstag der ^3H -Index in der Wangenschleimhaut und im dorsalen Zungenepithel extrem niedrig; am 3. Tag erreichte er fast den Wert Null (SCHMID et al., im Druck).

STÖCKER et al. (1964, 1972) und WENZEL et al. (1972) hatten gezeigt, daß es auch in parenchymalen Organen bei der Ratte (Leber, Niere, Pankreas) ebenfalls in den ersten Tagen nach der Geburt - wie in eigenen Beobachtungen - zu einem Abfall des ^3H -Index kommt; der Wert steigt dann jedoch bis zum 12. Tage deutlich und fällt mit zunehmendem Alter steil bis zum 120. Tag ab. Dabei differieren die Werte der 12 Tage alten Tiere von denen der 120 Tage alten Ratten in diesen parenchymatösen Organen um den Faktor 20 bis 40.

In Untersuchungen von SCHMID und ARNOLD (1971) konnte gezeigt werden, daß auch im Epithel der Samenblase bei der Ratte zwischen dem 21. und 120. Lebenstag ein deut-

licher Abfall des ^3H -Index vorliegt, so daß sich die Werte dieser beiden Altersstufen um den Faktor 10 unterscheiden (SCHMID und ARNOLD, 1971).

Bemerkenswert ist, daß in eigenen Untersuchungen im Epithel des cavum oris dieser Abfall des ^3H -Index mit zunehmendem Alter der Tiere nicht eintritt, sondern der Markierungsindex auch beim erwachsenen Tier konstant hochbleibt. Es erscheint möglich, daß der hohe Zellverschleiß in der Mundhöhle durch die hohe Proliferationsrate des Epithels bedingt ist (schnelle Wundheilung in der Mundhöhle).

Während des Säugevorganges an der Mamma (Zitze) des Muttertieres wird ausschließlich eine Druckbewegung auf Gaumen und Zunge ausgeführt, d.h. die gesamte Mundschleimhaut wird nur minimal belastet oder gereizt. Unsere Versuchstiere wurden bis zum 30. Lebenstag beim Muttertier gehalten. Da dem Muttertier zur Ernährung Altromin^R-Mischfutter in Pelletform angeboten wurde, war es den Jungtieren ebenfalls möglich, Hartfutter zu sich zu nehmen. Diese Umstellung von Säugetier zum Hartfutter fressenden Tier erfolgte zwischen 21. und 28. Lebenstag.

Durch die Umstellung auf Hartfutter ergibt sich eine veränderte physiologische und mechanische Belastung wie auch Reizung der Mundschleimhaut. Die bisher nur an flüssige Nahrung gewöhnte Schleimhaut ist nun ge-

zwungen diese harte Nahrung zu zerkleinern und aufzulösen. Das Altromin^R-Mischfutter, das die Jungtiere in Pelletform zu sich nehmen, wird nun durch die Tätigkeit der Lippen, Zähne, Zunge und Kaumuskulatur mechanisch zerkleinert; dabei passieren erstmals harte und grobe Nahrungspartikel die Mundschleimhaut bis sie im Molarenbereich zerkleinert werden. Durch die Mischung mit dem erhöht produzierten Speichel wird die zerkleinerte Nahrung zu einem gleitfähigen Speisebrei, der für die chemische Verdauung gute Angriffsmöglichkeiten bietet. So ist z.B. aus der menschlichen Physiologie bekannt, daß verschiedene Reize unterschiedliche Reaktionen der Speicheldrüsen auslösen. Trockene Nahrung reizt besonders die glandula parotis.

Neben Berücksichtigung der veränderten physiologischen und chemischen Vorgänge in der Mundhöhle (Ptyalismus, Verdauungsenzyme, Ionenmilieu) und deren Einfluß auf die Zellneubildung der Mundschleimhaut interessieren die mechanischen Irritation der Schleimhaut bei der Futteraufnahme und ihre Auswirkung auf die Zellneubildung im stratum basale. So konnten PINKUS (1951, 1952, 1959) und OEHLERT (1966) an der Epidermis durch Abstreifen der oberflächlichen Hornschicht stärkere Zellproliferation im stratum germinativum auslösen.

Das eigene Experiment zeigt, daß eine erhöhte Zellproliferation bei der Umstellung vom Säugetier zum Hartfutter fressenden Tier zwischen dem 21. und 28. Lebenstag durch den veränderten Schleimhautreiz stattfindet. Eine daraus folgende erhöhte Zellproliferation bewirkt den Anstieg des ^3H -Index zwischen dem 21. postnatalen Tag in der buccalen Schleimhaut und dem 27. postnatalen Tag im Zungenepithel.

Wie Abb. 1 und 2 zeigen, fällt um den 30. Tag die Kurve auf das ursprüngliche Niveau vor der Nahrungsumstellung zurück, d.h. der ^3H -Index ist wieder auf einen normalen Wert gesunken, und wir finden wieder das gleiche Verhältnis markierter zu unmarkierten Zellen wie vor dem 21. Lebenstag. Die Ergebnisse zeigen deutlich, daß das Epithel der Wange und der Zunge relativ rasch gelernt hat, sich der neuen Belastungs- und Reizsituation bei der Hartfuturaufnahme anzupassen. Die weitere Verabreichung von Altromin^R-Mischfutter bedingt nach der Gewöhnung nur noch einen "unterschwellig" Schleimhautreiz.

Für unsere Deutung sprechen auch die von SCHILLI (1964) ausgeführten Untersuchungen an der Ratte. Durch Fixierung eines Aufbisses aus Kunstharz im Bereich der oberen Frontzähne wurde die vordere Hälfte des harten Gaumens ausgefüllt, so daß die Zunge nach Beobachtung des Autors das Hindernis betastet und umspielt. Einen Tag später war

der ^3H -Index im Zungenepithel um das Doppelte angestiegen, 8 Tage später jedoch wieder auf den Normalwert abgefallen.

Dem ersten relativen Maximum gegenüber könnte das zweite relative Maximum für den ^3H -Index in der Wangenschleimhaut und im Zungenepithel um den 50. Tag der Ratte hormonell bedingt sein. Klinische Erfahrungen aus der menschlichen Mund- und Kieferpathologie zeigen, daß übergeordnete Steuerungsmechanismen bestehen könnten, welche zu einer Verkleinerung oder Vergrößerung der Zellneubildung und zu einer Veränderung der Gesamtzellzahl führen. In erster Linie muß hier die Wirkung der Hormone erwähnt werden, welche für die zeitlich bedingten Schwankungen des Mitoseindex im mehrschichtigen Plattenepithel der Mundhöhle unterschiedlicher Lokalisation verantwortlich sind (Lit. b. OEHLERT, 1966).

Die Pathohistologie einer Gingivitis chronica hyperplastica zeigt eine erhöhte Proliferation des Epithels und subepithelialen Bindegewebes der Gingiva. Zu der Ätiologie dieser hyperplastischen Form der Gingivitiden werden neben fort-dauernder Einwirkung lokaler Reizfaktoren auch interne Faktoren - insbesondere auch Pubertät und Schwangerschaft - diskutiert. Für die sog. Pubertätsgingivitis, wie auch für die Schwangerschaftsgingivitis ist es typisch, daß sie häufig nach Abschluß der Pubertät (18. - 20. Lebensjahr)

bzw. nach der Schwangerschaft und Ende der Laktation oft ohne therapeutische Maßnahmen zurückgeht, wenn keine anderen lokalen Reizfaktoren hinzutreten (Lit. b. HOFER et al., 1969).

Bei der Ratte setzt um den 40. Lebenstag die Testosteronsekretion des Testes ein und nimmt in den darauffolgenden Tagen stark zu (STEINBERGER, 1970; KNORR, 1970). Mit ihrer hohen Testosteronempfindlichkeit reagiert die Samenblase bereits in diesem Zeitraum mit einem Anstieg des ^3H -Index im Epithel (SCHMID et al., 1971). STUDER und FREY (1952), STEIGLEDER und SCHULTIS (1956); [Lit. s. b. SCHAAF, 1969] vermuten, daß die Epidermisproliferation hormonabhängig ist, speziell vom Hormon Testosteron. So ließe sich der von uns beobachtete Anstieg des ^3H -Index um den 50. Lebenstag in beiden untersuchten Bereichen des cavum oris durch den ansteigenden Testosteronspiegel im Plasma erklären. Da die erhöhte Proliferationsrate im eigenen Versuch nicht um den 40. Tag, sondern erst um den 50. Lebenstag erscheint, ist anzunehmen, daß das Schleimhautepithel des cavum oris erst bei einem höheren Testosteronangebot mit einer gesteigerten Proliferation reagiert. Dagegen zeigt das Samenblasenepithel bereits bei einem niedrigen Plasmaspiegel - also schon bei 40 Tagen - eine Zunahme der Proliferation (Lit. s. b. SCHMID et al., 1973).

Anschließende Untersuchungen zeigten jedoch, daß das Epithel der Rückenepidermis der erwachsenen, männlichen Ratten nicht auf sog. hormonelle Kastration mit dem Anti-Androgen und auch nicht auf operative Kastration reagierte; die Proliferationsrate und die Höhe des ^3H -Index blieben unverändert (SCHELL und SCHMID, i.Dr.). Daher könnte unsere Deutung des erhöhten ^3H -Index bei 50 Tage alten Tieren, die sich alleine auf den Testosteroneinfluß während der Pubertät bezieht, unzureichend sein. Es erscheint eher notwendig, zusätzliche Einflüsse für den Proliferationsschub dieser Altersstufe anzunehmen; so könnte es sein, daß die vermehrten Sekrete von Somatotropin zur Zeit der Pubertät und der bekannte anabole Synergismus von STH und Testosteron den von uns beobachteten Wachstumsschub erklärt.

Weiterführung der Untersuchungen an dem von uns bearbeiteten Tiermaterial gaben zusätzlich interessante Befunde (SCHMID et al., i.Dr.). Bei unseren Untersuchungen war aufgefallen, daß die Zellkerne in der postnatalen Phase eine geringe Silberkornmarkierung zeigten. Dieser Befund konnte quantifiziert werden und ergab, daß die mittlere Silberkorndichte (= Zellkörner/Zellfläche) in den von uns immer in gleicher Weise aufgearbeiteten Autoradiogrammen bei den neugeborenen Tieren hoch, in der postnatalen Phase extrem niedrig und bei den heranwachsenden und den erwachsenen Tieren wiederum hoch waren.

Das bedeutet, daß in der postnatalen Phase während der einstündigen radioaktiven Versuchszeit die markierten Zellkerne wenig ^3H -Thymidin inkorporiert haben; zur Deutung dieses Befundes bieten sich zwei Erklärungen an:

1. Eine im Vergleich zu den neugeborenen bzw. heranwachsenden und erwachsenen Ratten extrem verlängerte Dauer der DNS-Verdoppelungsphase (S-Phase) bei den Tieren der postnatalen Phase;
2. Eine veränderte prozentuale Verwertung des exogen zugeführten Thymidins während der postnatalen Phase, d.h. daß während der postnatalen Phase ein geringerer Prozentsatz vom exogenen Thymidin zum Aufbau der DNS-Synthese verwandt wird.

Da sich darüber hinaus gezeigt hat, daß am 3. postnatalen Tag die Zahl der Mitosen (Mitoseindex) im stratum basale der Wangenschleimhaut höher ist als der bei den gleichen Tieren gefundene ^3H -Index, müßte unsere zuletzt angeführte Überlegung zutreffen. Das exogen zugeführte Thymidin wird in der postnatalen Phase nur zu einem geringen Prozentsatz in die DNS eingebaut, so daß keine ausreichende autoradiographische Markierung aller DNS-synthetisierenden Zellkerne erfolgt und demnach der ^3H -Index in dieser Altersstufe nicht dazu verwandt werden kann, Hinweise für die proliferative Aktivität eines Gewebes zu erhalten.

Zusammenfassung

Es wurde bei Ratten verschiedener Altersstufen mit Hilfe von ^3H -Thymidin die DNS-Synthese im stratum basale der Wangenschleimhaut und des vorderen dorsalen Zungenepithels untersucht. Bestimmt wurde im Autoradiogramm der ^3H -Index durch Zählung von mindestens 5 000 Zellen pro Tier; jede Altersstufe wurde mit einem Geschwisterpaar besetzt. Wir fanden folgende Ergebnisse:

1. Der ^3H -Index verhält sich in den verschiedenen Altersstufen weitgehend gleich im Epithel der Wangenschleimhaut und dorsalen Zungenepithel; die im Verlauf des Versuches auftretenden physiologischen Vorgänge im Bereich der Mundhöhle fallen weitgehend gleich aus.
2. Der Wert des ^3H -Index in beiden untersuchten Bereichen der Mundhöhle war bei den erwachsenen Tieren auffallend hoch: Wangenschleimhaut 17,9 %, Zungenepithel 12,5 %.
3. Der Wert des ^3H -Index bei neugeborenen Tieren war fast ebenso hoch oder sogar wesentlich höher als bei den erwachsenen Tieren; ein kontinuierlicher Abfall mit zunehmendem Alter fand also nicht statt.
4. Im Verlauf der postnatalen Phase (5. Lebenstag) war der ^3H -Index auffallend niedrig. Weitergehende Untersuchungen gaben Hinweise darauf, daß der niedrige ^3H -Index dieser Altersstufe durch einen verminderten Einbau von exogen zugeführtem Thymidin zustande kommt (SCHMID et al., 1973).

5. In Relation zum Verlauf des ^3H -Index der verschiedenen Altersstufen fanden wir in der Wangenschleimhaut am 24. postnatalen Tag (30,06 %) und im Zungenepithel am 27. postnatalen Tag (34,01 %) ein Maximum des ^3H -Index. Dieser Proliferationsschub ist wahrscheinlich als Antwort des Epithels der Mundhöhle auf die vermehrten physiologischen und mechanischen Belastungen im Zuge der Nahrungsumstellung vom Säugetier zur Hartfutter fressenden Tier aufzufassen.
6. Ein zweiter zeitlich begrenzter Gipfel im Verlauf des ^3H -Index fand sich bei den 50 Tage alten Ratten. Möglicherweise ist dieser Proliferationsschub auf die im Zuge der pubertären Umstellung auftretenden anabolen Einflüsse des Testosterons und Somatotropin zurückzuführen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- ALTMANN, H.W. Der Zellersatz, insbesondere an
den parenchymatösen Organen.
Verh.dtsch.Ges.Path. 50, 15-33, 1966
- BARGMANN, W. Histologie und mikroskopische
Anatomie des Menschen.
Mundhöhle, pp. 379-389
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1967
- BERGER, U. Mikrobiologie der Mundhöhle
Mundhöhle, pp.
Urban und Schwarzenberg,
München-Berlin, 1955
- BERGER,U., K. HUMMEL Einführung in die Mikrobiologie
und Immunologie.
Mundflora, pp. 249-268
Urban und Schwarzenberg,
München-Berlin, 1964
- BRANDENBURG,W.,R.GRULMS Vergleichende exfoliative Cytologie
bei Mann und Frau.
Ärztl.Wschr. 11, 195, 1956
- BULLOUGH, W.S. Mitotic and functional homeostasis.
A speculative review.
Cancer Res. 25, 1683-1727, 1965
- CAMERON, I.L. Cell Proliferation, migration, and
spezialization in the epithelium
of the mouse tongue.
J.exp.Zoll. 163, 271-283, 1966

- EVENSEN, A. The effect of adrenaline on the mitotic rate in the epidermis of hairless mice.
Acta path. microbiol.scand. 61, 55-59, 1964
- HOFER, O., E.REICHENBACH, Lehrbuch der klinischen Zahn-,
TH.SPRETER v.KREUDENSTEIN, Mund- und Kieferheilkunde.
E.WANNEMACHER
Bd. II, pp. 912
Johann Ambrosius Barth, Leipzig, 1969
- IVERSEN, O.H. Chalone of the Skin. Ciba Foundation Symposium on Homeostatic Regulation pp. 29-53, edit. Wolstenholme, G.E.W. and Knight, J.J. and A.CHURCHILL Ltd., 1969
- KEIDEL, W.D. Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie 160-164
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1970
- KIRSCHNER, H. Autoradiographische Untersuchungen über die Regeneration der Mundschleimhaut.
Med.Habil.Schr., Gießen, 1968
- KNORR, D. Testosteron und Pubertät bei Knaben. Symp.Dtsch.Ges.Endocrin. 16, 151-165, 1970
- LAURENCE, E.B.,
E.RANDERS HANSEN An in vivo study of epidermal chalone an stress hormones on mitosis in tongue epithelium and ear epidermis of the mouse.
Virch.Arch.Abt. B, 2, 271-279, 1971

- LAURENCE, E.B.,
E.RANDERS HANSEN Regional specifity of the epidermal
chalone extracted from two different
body sites.
Virch.Arch.Abt. B, 11, 34-42, 1972
- OEHLERT, W. Der Mechanismus der physiologischen
Regeneration und der Hyperplasie nach
autoradiographischen Untersuchungen.
Verh.Dtsch.Path., 1966
- OEHLERT,W.,TH.BÜCHNER Mechanismus und zeitlicher Ablauf
der physiologischen Regeneration
im mehrschichtigen Plattenepithel
und der Schleimhaut des Magen-Darm-
Traktes der weißen Maus.
Beitr.Path.Anat., 125, 374, 1961
- OEHLERT, W. Die Steuerung und Regeneration im
mehrschichtigen Plattenepithel.
Verh.Dtsch.Ges.Path., 51, 90-119, 1966
- OEHLERT, W. Regeneration, Hyperplasie und Canceri-
sierung am Beispiel der epithelialen
Wechselgewebe.
Hdb.allg.Path.Bd.VI/2/II, pp. 244-374
Springer, Berlin-Heidelberg-New York,
1969
- OEHLERT, W. Regeneration, Hyperplasie und Kanzeri-
sierung im mehrschichtigen Plattenepith.
Dtsch.zahnärztl.Z., 25, 949-960, 1970
- PILGRIM,CH.,K.J.LENNARTZ,
K.WEGENER, S.HOLLWEG,
W. MAURER Autoradiographische Untersuchungen über
tageszeitliche Schwankungen des ³H-
Index und des Mitoseindex bei Zellarten
der ausgewachsenen Maus, des Ratten-
Fetus sowie bei Ascites-Tumorzellen.
Z.Zellforsch., 68, 138-154, 1966

- RAJEWSKI, M.F. Zellproliferation in normalen und malignen Geweben: ^3H -Thymidin-Einbau in vitro unter Standardbedingungen. Biophysik, 3, 65-93, 1966
- RAPAPORT, S.M. Medizinische Biochemie pp., 652-653 Verlag Volk und Gesundheit, 1969
- RÜDIGER, W. Lehrbuch der Physiologie 152-156 VEB Verlag, Volk und Gesundheit, Berlin, 1969
- SCHAAF, F.P. Probleme dermatologischer Grundlagenforschung. Alfred Hüthig, Heidelberg, 1969
- SHELL, H., G.H.SCHMID Autoradiographische Untersuchungen über den Einfluß von Cyproteronacetat auf die epidermale Proliferation der Ratte. Arch.derm.Forsch., im Druck
- SCHILLI, W. Das Verhalten der Zunge bei verkleinertem Zungenraum. Fortschr.Kieferorthop., 25, 469-474, 1964
- SCHMID, G.H., V.ARNOLD Wachstumsverhältnisse des Samenblasenepithels bei der heranwachsenden weißen Ratte. Z.Zellforsch., 119, 378-383, 1971
- SCHMID, G.H., V.ARNOLD, O.P.HORNSTEIN Das Wachstumsverhalten des Samenblasenepithels der erwachsenen weißen Ratte nach Kastration. Virch.Arch.Abt. B, 8, 361-364, 1971

- SCHMID, G.H., O.P. HORNSTEIN, E. POPP, Autoradiographische Untersuchungen über die DNS-Synthese in der Wangenschleimhaut und im Zungenepithel verschieden alter Ratten.
Arch.Derm.Forsch., 246, 236-248, 1973
- SCHÖLDGEN, W. Über auffällige Kernstrukturen bei der "oralen Cytodiagnostik".
Arch.klin.exp.Derm., 204, 340, 1957
- SCHREUS, TH.H., W.DÖRNER, W.SCHÖLDGEN Ein Beitrag zu cyclischen Allgemeinwirkung der Hormone.
Hautarzt, 4, 59, 1953
- SCHUERMAN, H., A.GREITHER, O.P.HORNSTEIN Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen.
pp., 1-14, 1966
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin 1966
- SCHULTZE, B. Die Orthologie und Pathologie des Nucleinsäure- und Eiweißstoffwechsels der Zelle im Autoradiogramm.
Hdb.allg.Path. Bd. II/5, pp. 466-670, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1968
- SOBOTTA, J., H.BECKER Atlas der Anatomie des Menschen.
pp. 6-11, Verdauungsapparat
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin, 1965
- STEIGLEDER, G.K., K.SCHULTIS Experimentelle Untersuchungen zur Epidermisverbreiterung.
Arch.klin.exp.Derm., 202, 567-576, 1956
- STEINBERGER, E. Biogenesis of androgens.
Mammalian Reprod. 21.Coll.Ges.Biol.Chem., pp., 112-122
Berlin-Heidelberg-New York, Springer, 1970

- STÖCKER, E., E. TEUBNER,
G. ROSENBUSCH Die DNS-Synthese als Funktion des
Alters in der Leber und Niere der
Ratte.
Verh. Dtsch. Ges. Path., 48, 257-299, 1964
- STÖCKER, E., B. SCHULTZE,
W. D. HEINE, H. LIEBSCHER Wachstum und Regeneration im parenchy-
matösen Organen der Ratte.
Z. Zellforsch., 125, 306-331, 1972
- STUDER, A., J. R. FREY Wirkung von Cortison auf die ruhende
und die mit Vitamin A oder Testosteron-
propionat zur Proliferation gebrachte
Epidermis der Ratte.
Dermatologica, 104, 1-18, 1952
- TVEMYR, E. M. F. Circadian rhythm in hairless mouse
epidermal DNA-syntheses as measured
by double labelling with ^3H -Thymidine.
Virch. Arch. Abt. B., 11, 43-54, 1972
- WALLRAFF, J. Leitfaden der Histologie des Menschen.
Verdauungsorgane, pp. 56-57
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin,
1960
- WEGENER, K., S. HOLLWEG,
W. MAURER Autoradiographische Bestimmung der
DNS-Verdoppelungszeit und anderer
Teilphasen des Zellzyklus bei fetalen
Zellarten der Ratte.
Z. Zellforsch., 63, 309-326, 1964
- WENZEL, G., E. STÖCKER,
W. D. HEINE Zur Zellproliferation im exokrinen
Pankreas der Ratte. Autoradiographische
Untersuchungen mit ^3H -Thymidin.
Virch. Arch. Abt. B, 10, 118-126, 1972
- WITT, H. J. Zyklische Kerngrößenschwankungen im
Mundepithelabstrich der Frau.
Zbl. Gyn., 83, 1539, 1961

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. O.P. HORNSTEIN herzlich für die Überlassung des Themas und für seinen Rat bei der Durchführung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. G.H. SCHMID, wiss. Ass. der Dermatologischen Universitäts-Klinik Erlangen-Nürnberg, für seine Hilfe bei der Durchführung der Untersuchungen, für seine wertvollen Hinweise und die Durchsicht des Manuskripts.

Ich danke Fräulein E. Teubner für die Arbeiten im Laboratorium.

Lebenslauf

Am 10.10.1947 wurde ich als Tochter des Zahnarztes Dr. Max Popp und dessen Ehefrau in Schwandorf/Bay. geboren.

In den Jahren 1954 - 1958 besuchte ich die Volksschule in Schwandorf, trat dann in das nat.-wiss. Gymnasium Schwandorf über und absolvierte im Jahre 1968 mein Abitur. Ab Wintersemester 1968/69 studierte ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg Zahnmedizin und legte dort am 9.11.1973 das zahnmed. Staatsexamen ab.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990